

Physiologie de l'absorption intestinale

Les aliments ingérés doivent subir une digestion préalable pour être transformés en composés susceptibles d'être absorbés par l'entérocyte. La digestion a lieu essentiellement dans la lumière intestinale mais aussi dans la bordure en brosse et dans le cytoplasme entérocytaire grâce aux enzymes des sécrétions digestives ou de la bordure en brosse des cellules épithéliales. Les nutriments sont essentiellement absorbés par voie transcellulaire en traversant la membrane apicale, le cytoplasme entérocytaire et les membranes basolatérales, avant d'être drainés par voie sanguine ou lymphatique. La traversée des membranes se fait par transport actif ou facilité grâce à des protéines de transport spécifiques dont la plupart sont identifiées. L'eau, les électrolytes et certaines molécules de petite taille sont, en partie, absorbés par voie paracellulaire. Les jonctions serrées, qui contrôlent cette voie, sont soumises à différents systèmes de régulation faisant intervenir l'osmolarité de l'espace intercellulaire, la concentration intraluminaire de certains nutriments, et l'activité de certains récepteurs ou transporteurs membranaires.

Franck BRAZIER
Richard DELCENSERIE
Jean-Louis DUPAS

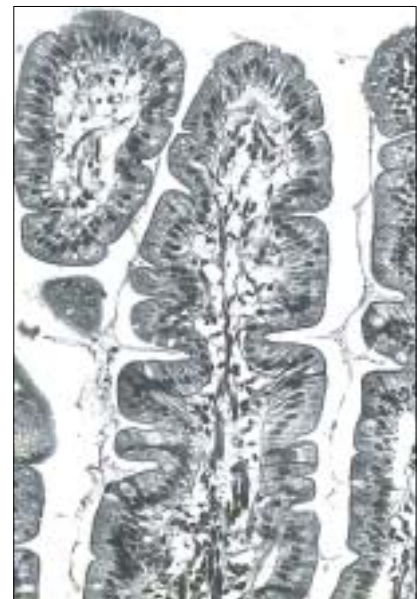
Service d'hépatogastro-entérologie
Hôpital Nord
80054 Amiens Cedex
Mél : dupas.jean-louis@chu-amiens.fr

L'intestin grêle est le site quasi exclusif de l'absorption des nutriments. L'épithélium intestinal a la capacité d'absorber, de façon sélective, les substances nutritives contenues dans la lumière intestinale, de les transformer, et de les délivrer aux réseaux sanguins et lymphatiques muqueux sous forme de molécules utilisables par les différents tissus de l'organisme. Pour être absorbés, les nutriments doivent subir une digestion préalable sous l'effet des systèmes enzymatiques des sécrétions digestives. Cette digestion, qui débute dans la lumière intestinale, se poursuit à la surface de l'épithélium et dans l'entérocyte. La digestion et l'absorption sont donc 2 phénomènes couplés et synchrones.

Morphologie fonctionnelle

L'intestin grêle, long de 4 à 7 m de l'angle de Treitz à la valvule de Bauhin chez l'adulte, est composé du jéjunum (2/5^e) et de l'iléon (3/5^e). La muqueuse intestinale comporte la musculature muqueuse qui sépare la muqueuse de la sous-muqueuse, la lamina propria qui entoure les cryptes et forme l'axe des villosités et l'épithélium unistratifié. La surface de contact de l'épithélium avec le contenu intraluminaire est accrue par les valvules conniventes, replis circulaires de la sous-muqueuse de 5 à 10 mm de hauteur, et les villosités,

digitiformes, de 500 à 800 µm de hauteur (fig. 1). Les cryptes de Lieberkühn, qui s'ouvrent à la base des villosités correspondent à la zone de renouvellement cellulaire de l'épithélium.¹ L'entérocyte, unité absorbante de l'intestin grêle, est une cellule polarisée, cylindrique, à noyau ovalaire basal. Son pôle apical est caractérisé par une « bordure en brosse » faite de microvillosités (2 000 par cellule) qui augmentent la surface absorbante de l'intestin grêle (250 à 400 m² au total). Sur les microvillosités s'insère le glycocalix, fait de filaments glycoprotéiques entre lesquels se diffusent les nutriments et se poursuivent les phénomènes de digestion.²



1 Aspect histologique d'une villosité. La lamina propria forme l'axe conjonctivovascularaire recouvert d'un épithélium unistratifié constitué d'entérocytes et de quelques cellules caliciformes (G x 200).

Diarrhée et virus de l'immunodéficience humaine

Au cours de l'évolution de l'infection par le VIH, une diarrhée est présente dans 40 à 90 % des cas. Différentes causes sont à rechercher en fonction des particularités épidémiologiques et de l'importance de l'immunodépression (tableau). Une fois ces causes éliminées ou traitées, une entéropathie directement liée au VIH doit être évoquée. Cette éventualité concerne environ 30 % des cas de diarrhée chronique au cours de l'infection par le VIH. En effet, l'entérocyte et les cellules mononucléées de la lamina propria peuvent être infectés par le VIH et l'effet cytopathogène direct de cet agent sur la muqueuse intestinale entraîne des troubles morphologiques (atrophie villositaire partielle, hyperplasie relative des cryptes) et fonctionnels (déficit en disaccharidase, etc.). Ces altérations pourraient être secondaires aux cytokines

pro-inflammatoires [TNF (*tumour necrosis factor*) α , interleukine (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, activation des cellules T secondaires] induites par la présence du VIH. Elles induisent une malabsorption intestinale avec perturbation du test au D-Xylose, du test de Schilling et présence d'une stéatorrhée. Au stade de sida, il existe une inversion du rapport des lymphocytes CD4/CD8 dans la lamina propria avec augmentation des CD8 et diminution des CD4 et des plasmocytes producteurs d'IgA locale. À côté de cet effet pathogène direct du VIH, il est possible que des agents pathogènes non identifiés soient responsables de l'entéropathie. Le traitement de l'entéropathie directement liée au VIH repose sur l'utilisation des antidiarrhéiques usuels et sur l'éventuelle restauration immunologique induite par les antirétroviraux. ■

TABLEAU

Principales causes de diarrhée au cours de l'infection par le VIH

Causes non spécifiques
Pullulation microbienne via une achlorhydrie gastrique
Neuropathie végétative intestinale
Insuffisance pancréatique exocrine
Causes spécifiques infectieuses
<i>Cryptosporidium</i>
<i>Microsporidium</i>
<i>Isosporidia belli</i>
<i>Cyclospora</i>
<i>Mycobacterium avium complex</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Salmonella sp.</i>
<i>Giardia</i>
Autres causes spécifiques
Médicaments [didanosine (Videx), Norvir, abacavir (Ziagen), Invirase, Viracept, dalacine, Bactrim]
Kaposi et lymphome

Alain LANDAU, Service d'hépto-gastro-entérologie et Fédération d'addictologie, Centre hospitalier Victor Jousselin, 28102 Dreux Cedex. Mèl : landau.alain@wanadoo.fr

Les entérocytes sont jointifs latéralement au niveau des « jonctions serrées » (*zonula occludens*) qui maintiennent la polarité cellulaire en séparant les domaines membranaires apical et basolatéral. Les jonctions serrées sont reliées au cytosquelette par un anneau contractile circonferentiel d'actine-myosine. Toute modification du cytosquelette et de l'anneau d'actine-myosine par des facteurs endogènes ou exogènes entraîne mécaniquement une modifi-

cation de la structure des jonctions serrées, augmentant leur perméabilité.^{3,4} Les protéines enchâssées dans la membrane apicale correspondent aux enzymes de la bordure en brosse, à des récepteurs, ou à des protéines de transport. La membrane basolatérale est riche en Na⁺K⁺ATPase qui rejette le Na⁺ dans l'espace intercellulaire, et en adényl-cyclase nécessaire à la traduction de messages hormonaux.⁵ Les follicules lymphoïdes muqueux

sont séparés de la lumière intestinale par l'épithélium associé aux follicules caractérisé par la présence de cellules M. Dépourvues de protéines enzymatiques et en contact étroit avec la zone du dôme sous-jacente, ces cellules permettent à certaines macromolécules ou micro-organismes d'être transportés, par transcytose, de la lumière intestinale jusqu'aux follicules lymphoïdes.⁶

Mécanismes généraux de l'absorption

L'intestin grêle est le siège de mouvements d'eau (solvant) et de substances dissoutes (solutés), correspondant à des flux entrants (absorption) ou sortants (sécrétion) dont la résultante, chez le sujet normal, est une absorption nette. L'absorption peut se faire par voie paracellulaire ou transcellulaire.^{2,5}

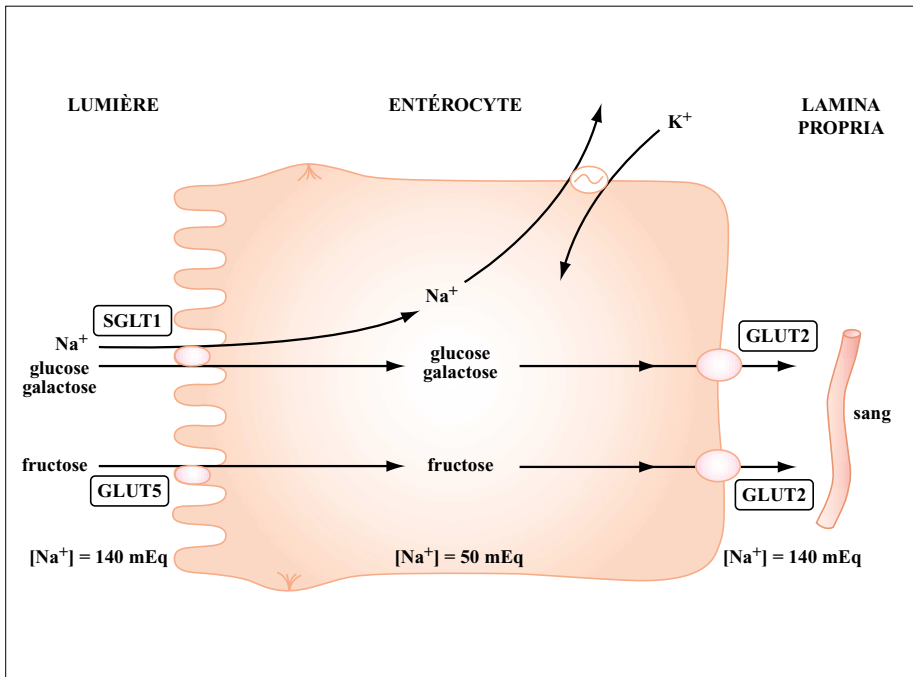
Les jonctions serrées sont une barrière au passage des grosses molécules mais laissent passer l'eau et les ions qui peuvent entraîner des molécules hydrophiles de petite taille (urée, hexoses, acides aminés...) par un mécanisme de *solvant drag* soumis à des systèmes de régulation extra- ou intracellulaires.^{5,7,8}

L'absorption par voie transcellulaire peut se faire : 1. par diffusion passive suivant un gradient de concentration, selon un processus non saturable et ne consommant pas d'énergie ; 2. par transport actif à l'aide d'un transporteur spécifique, contre un gradient de concentration, selon un processus saturable et consommant de l'énergie ; 3. par diffusion facilitée à l'aide d'un transporteur spécifique mais suivant un gradient de concentration, selon un processus saturable, ne consommant pas d'énergie, plus rapide que la diffusion passive ; 4. par endocytose pour certaines macromolécules qui se lient à un récepteur membranaire et s'internalisent dans le cytoplasme.⁵

Digestion et absorption des nutriments

Digestion et absorption des glucides

Les glucides (200 à 300 g/j) assurent plus de la moitié des besoins énergétiques de l'adulte, sous forme d'amidon (55 à 65 %), de saccharose (20 à 30 %),



élevée chez le nourrisson, diminue au cours de l'enfance avec une activité qui peut être réduite à 10 % de sa valeur initiale chez certains adultes. L'importance de la diminution de l'activité lactasique est génétiquement déterminée. Sa prévalence est différente selon les groupes ethniques, de 15 à 20 % chez les populations d'Europe de l'Ouest, à plus de 40 % dans certaines populations d'Afrique ou d'Asie.¹⁰ Cette phase de digestion des glucides par les enzymes de la bordure en brosse, pratiquement complète à la partie moyenne du jéjunum, aboutit à la production de 3 principaux monosaccharides : le glucose (80 % des monosaccharides), le galactose et le fructose.

2 *Systèmes de transport des monosaccharides au niveau des membranes apicale et basolatérale de l'entérocyte.*
SGLT1 : Na⁺ glucose transporter ; GLUT2 : sugar transporter ; GLUT5 : fructose transporter.

Absorption des monosaccharides

Le glucose et le galactose sont captés par un même transporteur membranaire spécifique et absorbés par transport actif couplé au Na⁺. Le rejet permanent du Na⁺ intracellulaire vers les espaces intercellulaires par les Na⁺K⁺ATPases des membranes baso-latérales maintient le gradient et favorise le mouvement électrogénique de Na⁺ à travers la membrane apicale (fig. 2). Le glucose et le galactose sortent de la cellule par transport facilité, indépendant du Na⁺, à l'aide d'un

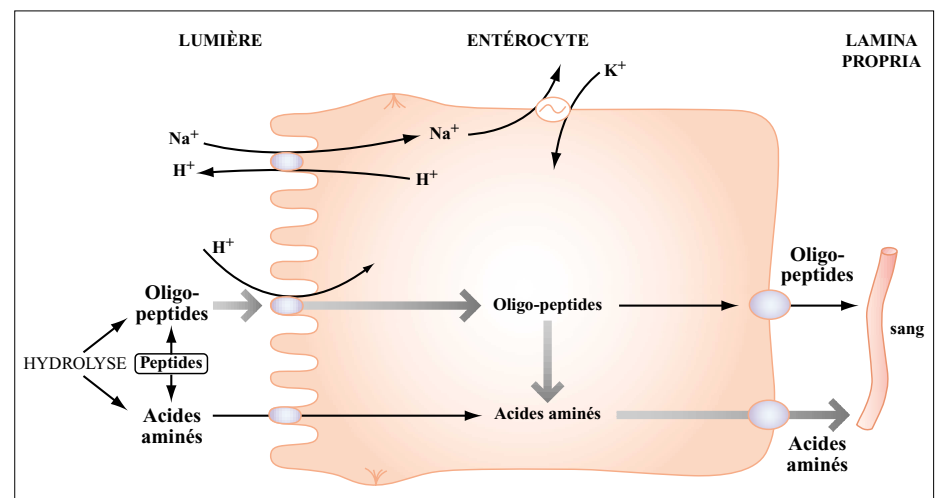
de disaccharides (lactose, maltose) et de faibles quantités de monosaccharides (fructose, glucose). L'amidon est composé d'amylose (1/5) et d'amylopectine (4/5) formée de 15 à 30 unités de glucose. L'amidon et les dissaccharides peuvent être hydrolysés dans l'intestin grêle et absorbés sous forme de monosaccharides. Les polysaccharides complexes, cellulose, hémicelluloses et matières pectiques (fibres alimentaires) ne sont pas digérés dans l'intestin grêle mais sont dégradés dans le côlon par des enzymes de la flore bactérienne.²

Digestion intraluminal et dans la bordure en brosse

L'hydrolyse de l'amidon débute dans l'estomac sous l'effet de l'amylase salivaire et se poursuit dans le duodénum et le jéjunum proximal grâce à l'amylase pancréatique. L'hydrolyse intraluminal aboutit à la formation de maltose, de maltotriose et de dextrines formées de 5 à 10 résidus glucose.² Les oligosaccharides et les dextrines sont hydrolysés par les oligosaccharidases de la bordure en brosse dont l'activité augmente dans le duodénum, est maximale dans le jéjunum et faible dans

l'iléon. Elles sont dégradées par les enzymes pancréatiques ou, en cas de pullulation microbienne, par les protéases bactériennes. La gluco-amylase a une forte affinité pour les polymères de 5 à 9 résidus glucosyl. La saccharase-isomaltase agit sur le saccharose (glucose-fructose), le maltose (glucose-glucose) et les dextrines.^{5,9} L'activité des α -glucosidases, faible à la naissance, augmente ensuite, tandis que celle de la lactase,

l'iléon. Elles sont dégradées par les enzymes pancréatiques ou, en cas de pullulation microbienne, par les protéases bactériennes. La gluco-amylase a une forte affinité pour les polymères de 5 à 9 résidus glucosyl. La saccharase-isomaltase agit sur le saccharose (glucose-fructose), le maltose (glucose-glucose) et les dextrines.^{5,9} L'activité des α -glucosidases, faible à la naissance, augmente ensuite, tandis que celle de la lactase,



3 *Absorption des oligopeptides et des acides aminés. Rôle des peptidases intra-entérocytaires.*

transporteur spécifique situé dans la membrane basolatérale.^{5,11} L'absorption du fructose se fait par un transporteur spécifique de la membrane apicale. Le xylose est essentiellement absorbé dans le jéjunum par diffusion passive.⁵

Digestion et absorption des protides

La ration quotidienne de protéines alimentaires varie de 70 à 100 g chez l'adulte. Les protéines endogènes (30 à 60 % des protéines intraluminales) sont constituées des enzymes et des glycoprotéines des sécrétions salivaire, gastrique, pancréatique, intestinale et biliaire (35 g/j) ou proviennent de la desquamation cellulaire intestinale (30 g/j).²

Digestion intraluminaire et dans la bordure en brosse

À l'exception du facteur intrinsèque gastrique et de l' α 1-antitrypsine qui résistent à la protéolyse intestinale, les protéines endogènes et exogènes sont digérées par les protéases gastriques et pancréatiques. La digestion des protides débute dans l'estomac par l'action des pepsines qui scindent les protéines en peptones et peptides.² Dans l'intestin grêle, l'entérokinase, enzyme de la bordure en brosse libérée sous l'effet des sels biliaires, transforme le trypsinogène en trypsine qui active ensuite les proenzymes pancréatiques pour former les

endopeptidases (trypsine, chymotrypsine, élastase) et les exopeptidases (carboxypeptidases A et B).⁵ Dans la bordure en brosse l'hydrolyse se poursuit sous l'effet de métalloprotéinases qui agissent sur les di- ou tripeptides qui ont pu être absorbés. L'hydrolyse aboutit à un mélange de 40 % d'acides aminés libres et de 60 % de di- et de tripeptides.⁵

Absorption des acides aminés et des oligopeptides

L'épithélium intestinal a la capacité d'absorber, non seulement les acides aminés libres, mais aussi les dipeptides et tripeptides intacts qui sont dégradés ensuite par les peptidases intra-entérocytaires. Divers arguments suggèrent que les mécanismes d'absorption sont différents pour les acides aminés d'une part, et les oligopeptides d'autre part.⁵ Les acides aminés sont absorbés par différents systèmes de transport actif spécifiques qui sont, pour la plupart, dépendants d'un gradient transmembranaire de Na^+ créé par les Na^+K^+ ATPases des membranes basolatérales. Les peptides sont absorbés par des systèmes de transport couplé H^+ -peptides, le gradient transmembranaire de H^+ étant maintenu par un échangeur Na^+H^+ de la membrane apicale (fig. 3). PepT1 est le principal de ces cotransporteurs dépendant d' H^+ . Son activité est régulée par la concen-

tration intraluminaire en dipeptides ou en acides aminés. Sa spécificité lui permet d'accepter un large éventail de dipeptides ou de tripeptides mais pas d'acides aminés.¹² Il joue un rôle essentiel dans l'absorption de certains antibiotiques comme les β -lactamines et les céphalosporines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et certains médicaments anticancéreux.¹³ Dans l'entérocyte, les oligopeptides sont hydrolysés par les peptidases intracellulaires. La sortie de l'entérocyte vers le sang portal se fait presque exclusivement sous forme d'acides aminés libres qui traversent les membranes basolatérales par 5 systèmes de transport dépendant ou indépendant de Na^+ . Certains des oligopeptides absorbés résistent à l'hydrolyse intracellulaire et sortent intacts de l'entérocyte par un système spécifique de transport actif dépendant d' H^+ , ou par transport facilité.⁵

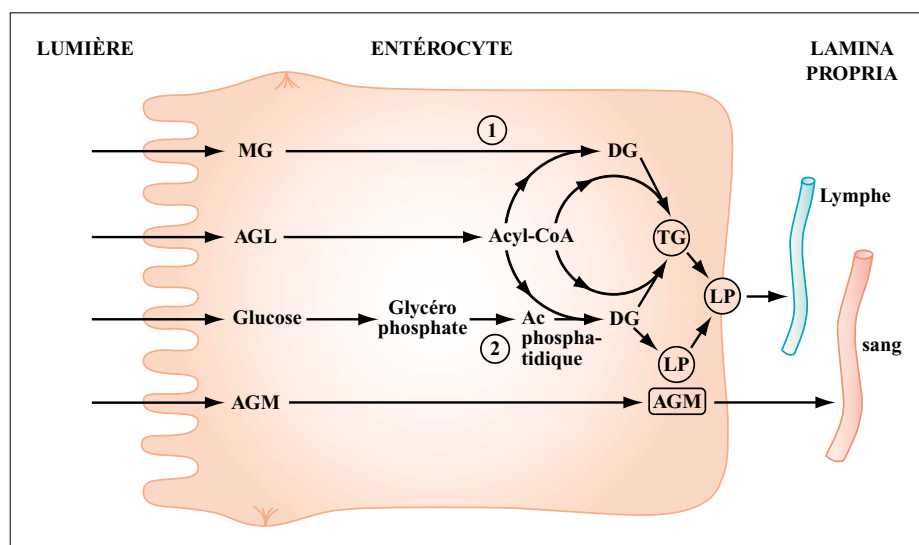
L'entérocyte métabolise certains acides aminés tels que la glutamine, le glutamate et l'aspartate.¹⁴

La mise en évidence des capacités qu'a l'épithélium intestinal d'absorber une grande partie des acides aminés sous forme d'oligopeptides a conduit à modifier certaines pratiques en nutrition entérale. L'utilisation de solutions contenant des petits peptides plutôt que des acides aminés libres a permis : 1. de diminuer l'osmolarité de ces solutions, réduisant ainsi la fréquence de la diarrhée ; 2. de donner sous forme de di- ou tripeptides, des acides aminés essentiels qui ne pouvaient être inclus, sous forme libre, dans une alimentation entérale élémentaire en raison de leur insolubilité (tyrosine) ou de leur instabilité (glutamine, cystéine).

Un certain nombre de peptides formés de plus de 3 ou 4 acides aminés ou de macromolécules peuvent être absorbés intacts par endocytose nécessitant un transporteur spécifique de la membrane apicale. La carnosine, l'oc-tréotide ou certains analogues de la vasopressine pourraient ainsi être absorbés sous leur forme biologiquement active. Un certain nombre de médicaments, comme la ciclosporine, pourraient être absorbés en suivant la voie transcellulaire d'absorption des lipides. L'absorption de peptides ou de macromolécules par *solvent drag* vers l'espace intercellulaire est possible.^{7, 15}

Digestion et absorption des lipides

L'ingestion quotidienne de lipides est de 80 à 160 g dont 90 % de triglycérides, le reste étant constitué de phospho-



4

Synthèse intra-entérocytaire des triglycérides (TG) et des phospholipides à partir des monoglycérides (MG) et des acides gras à chaîne longue (AGL) absorbés. 1 : voie des monoglycérides ; 2 : voie du glycérophosphate. DG : diglycérides ; LP : lipoprotéine ; AGM : acide gras à chaîne moyenne.

lipides (10 à 20 g/j) et de cholestérol (1 à 2 g/j) qui sont surtout d'origine biliaire. Les autres lipides intraluminaux, d'origine endogène, correspondent aux sels biliaires (30 g/j), aux cellules desquamées et aux bactéries détruites (12 à 16 g/j).^{2,5}

Digestion intraluminale

En raison de leur caractère hydrophobe, et donc de leur faible solubilité, les graisses doivent d'abord subir une émulsification par la mastication et le brassage mécanique antral pour former de fines gouttelettes lipidiques. Les sels biliaires, synthétisés et conjugués par le foie, jouent un rôle capital dans la solubilisation des lipides. Ils se comportent comme des détergents en se disposant à l'interface lipide-eau et forment des « micelles » dans lesquelles s'incorporent les glycérides, les phospholipides, le cholestérol et les acides gras.^{2,5} La solubilisation micellaire facilite le transport des lipides dans la phase aqueuse intraluminale jusqu'au niveau de la bordure en brosse.

L'hydrolyse des triglycérides débute par l'action de la lipase gastrique puis par celle de la lipase pancréatique, conduisant à la formation de monoglycérides, d'acides gras et de glycérol. La lipase ne peut agir seule au sein des micelles et son action nécessite la présence de colipase, sécrétée par le pancréas sous forme de procolipase et activée dans la lumière intestinale par la trypsine. Les phospholipides de la bile sont hydrolysés par la phospholipase A2 pancréatique pour donner des acides gras et de la lysolécithine. Le cholestérol estérifié doit être hydrolysé par la cholestérol estérase (ou carboxyl estérase) avant d'être absorbé. Les acides gras à chaîne moyenne n'ont pas besoin des micelles pour rester en solution dans la phase aqueuse intraluminale.⁵

Absorption des lipides

Passage dans l'entérocyte

Près de la membrane apicale, les modifications du pH provoquent une dissociation des micelles qui libèrent les monoglycérides, les acides gras, la lysolécithine et le cholestérol. Le passage dans l'entérocyte se fait par « dissolution » dans la membrane apicale à l'aide des transporteurs spécifiques

FABPs (*fatty acid binding proteins*). Le passage du cholestérol nécessite un système de transport particulier consommateur d'énergie.⁵

Métabolisme intra-entérocytaire

Les FABPs, qui représentent 2 à 3 % des protéines cytoplasmiques, facilitent le transport intracellulaire des lipides jusqu'au réticulum endoplasmique.¹⁶ Les triglycérides sont reconstitués, en période digestive, à partir des monoglycérides et des acides gras, en présence d'acyl-coenzyme A synthétase (voie des monoglycérides assurant la transformation de 70 % des lipides absorbés) [fig. 4]. La voie du glycérophosphate aboutit, en période interdigestive, à la formation de triglycérides et de phospholipides grâce à une glycérophospholipide synthétase. Les lysolécithines sont soit estérifiées, soit hydrolysées en libérant des acides gras qui sont utilisés pour la resynthèse des triglycérides ou des phospholipides. La majeure partie du cholestérol est estérifiée par l'acyl-coenzyme A et l'acyl-coenzyme A cholestérol estérase avant sa sortie de la cellule. Les acides gras à chaîne moyenne traversent l'entérocyte sans reformer de triglycérides.⁵

Sortie de l'entérocyte

Les lipides transformés s'incorporent dans les lipoprotéines synthétisées par l'entérocyte, pour migrer vers la membrane basolatérale. Les lipoprotéines sont libérées par exocytose dans l'espace péricellulaire et drainées par les lymphatiques. Elles diffèrent par leur contenu en lipides et en apoprotéines : les chylomicrons, dont le nombre et le volume augmentent après le repas, sont composés de 95 % de triglycérides ; les VLDL (*very low density lipoprotein*), seules lipoprotéines libérées en période interdigestive, sont composées de 60 % de triglycérides, 15 % de cholestérol et 15 % de phospholipides ; les HDL (*high density lipoprotein*) sont composées essentiellement d'apoprotéines et de seulement 30 % de lipides, (phospholipides) ; les LDL (*low density lipoprotein*) de la lymphe mésentérique sont d'origine hépatique et composées de triglycérides, de cholestérol et de phospholipides. Les acides gras à chaîne moyenne n'entrent pas dans la composition des chylomicrons et sortent de l'entérocyte sans transformation pour être drainés par les capillaires sanguins.⁵

Absorption des sels biliaires

Environ 95 % des sel biliaires absorbés retournent au foie par le système porte pour être recyclés dans la circulation entéro-hépatique. L'iléon est le principal site d'absorption des sels biliaires par transport actif couplé au Na⁺, à l'aide d'un transporteur spécifique.¹⁷ Les sels biliaires traversent la cellule sans biotransformation grâce à une protéine de transport spécifique. La sortie de l'entérocyte se fait par transport actif couplé au HCO₃⁻.⁵

Les acides biliaires peuvent aussi être absorbés par diffusion passive lorsqu'ils ne sont pas conjugués. La déconjugaison ne survient qu'en présence d'hydrolases bactériennes, uniquement dans l'iléon distal chez le sujet normal, et dans le jéjunum et l'iléon en cas de colonisation bactérienne. Après avoir diffusé à travers la membrane apicale, les acides biliaires non conjugués sont pris en charge par une protéine de transport spécifique avant de sortir par diffusion passive à travers la membrane basolatérale.

Absorption de l'eau et des électrolytes

Absorption de l'eau

Le volume liquidien entrant dans l'intestin grêle est, en moyenne, de 9 L/j correspondant aux liquides ingérés (2 L/j) et aux sécrétions endogènes salivaire, gastrique, biliopancréatique et intestinale (7 L/j). L'absorption nette dans l'intestin grêle est telle que le débit à la sortie de l'iléon est de 0,7 à 1,5 L/j alors que les mouvements bidirectionnels à travers l'épithélium représentent un volume de 120 à 140 L/j. La régulation de ces échanges permet de conserver, au contenu intraluminal et sur toute la longueur de l'intestin grêle, la fluidité et l'équilibre osmotique indispensables à la digestion et à l'absorption des nutriments.²

L'absorption de l'eau est étroitement couplée à l'absorption des solutés qu'elle contient. L'importante capacité d'absorption du duodénum (3 L/j) et du jéjunum (1 à 2 L/j) est liée à la perméabilité des jonctions serrées. L'absorption jéjunale de Na⁺ dans les systèmes de transport couplés au glucose-galactose et aux acides aminés, et le rejet permanent du Na⁺

hors de la cellule par les Na^+K^+ ATPases des membranes basolatérales, provoquent un gradient osmotique qui favorise un mouvement d'eau de la lumière vers les espaces intercellulaires.¹⁵ Ces mécanismes sont à la base de l'utilisation de solutions de réhydratation par voie orale (NaCl -glucose ou NaCl -acides aminés). Les mouvements d'eau sont enfin soumis aux variations de pression hydrostatique des secteurs luminal, vasculaire et du tissu interstitiel.⁵

Transport des électrolytes

Dans le jéjunum, l'absorption de Na^+ se fait, en grande partie, par les systèmes de transport actif couplés (glucose-galactose, acides aminés). En l'absence de nutriments, le transport du Na^+ utilise un système échangeur Na^+/H^+ localisé sur la membrane apicale. Une proportion importante de Na^+ est absorbée par voie paracellulaire, essentiellement par *solvant drag* à la suite des repas. L'élévation de la charge en glucose au niveau de la bordure en brosse facilite l'absorption du Na^+ .¹⁵ L'absorption du Cl^- se fait par diffusion passive et dépend de la différence de potentiel transmurale et des gradients de concentration. Dans l'iléon, Na^+ et Cl^- sont absorbés par

Origine	Absorption	Sécrétion
épithélium intestinal (1) (effet paracrine)	somatostatine	sérotonine gastrine neurotensine
lamina propria (2)	?	métabolites ac. arachidonique histamine PAF bradykinine
terminaisons nerveuses (neuromédiateurs)	norépinéphrine neuropeptide Y NO (basal)	acétylcholine sérotonine VIP substance P NO (excès)
sang (effet endocrine)	épinéphrine corticostéroïdes minéralocorticoïdes angiotensine	VIP calcitonine prostaglandines facteur atrial natriurétique

(1) cellules endocrines de l'épithélium (effet paracrine).

(2) à l'exception des cellules nerveuses.

PAF : platelet activating factor ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; NO : monoxyde d'azote.

2 systèmes échangeurs distincts, Na^+/H^+ et $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. K^+ est presque exclusivement absorbé par diffusion passive dans l'intestin grêle.⁵

Absorption des vitamines

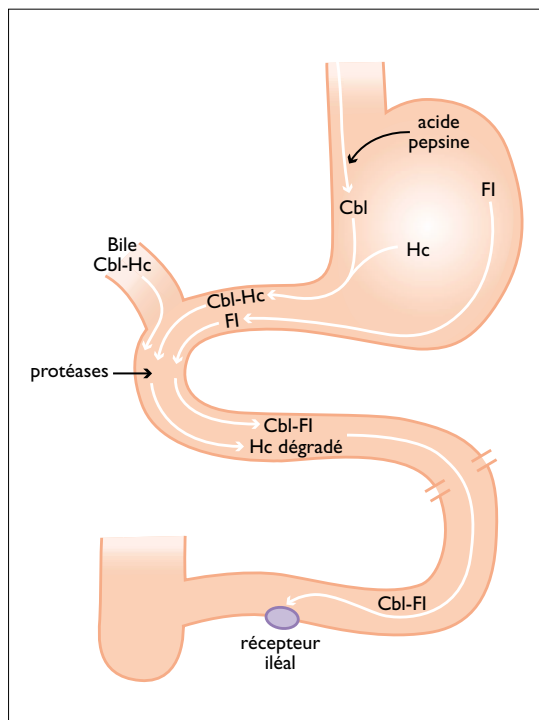
Vitamines liposolubles

Les vitamines A, D, E, K, de nature lipidique, sont absorbées dans l'intestin proximal comme les lipides et sont drainées par les lymphatiques. La présence de sels biliaires est indispensable à leur absorption.

Vitamines hydrosolubles

Vitamine B12

La vitamine B12 correspond à la cyanocobalamine qui n'existe qu'à l'état de trace dans la nature mais qui est la forme utilisée en thérapeutique. En pratique, la vitamine B12 désigne les différentes formes biologiquement actives de cobalamines (Cbl), caractérisées par un noyau tétrapyrrolique centré par un atome de cobalt auquel sont liées différentes fonctions (OH, méthyl, adénosyl). Dans l'alimentation, les Cbl sont liées aux protéines animales et un apport alimentaire de 50 à 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ couvre largement les besoins quotidiens de 2 à 5 μg . Toutes les formes de Cbl sont absorbées par l'intestin selon un même mécanisme (fig. 5).⁵



5 Absorption de la vitamine B12 (cobalamine). Cbl : cobalamine ; FI : facteur intrinsèque ; Hc : haptocorrine.

Régulation des mouvements de l'eau et des électrolytes

Les mouvements d'eau et d'électrolytes sont aussi soumis à l'effet de différents médiateurs qui agissent par l'intermédiaire de messagers intracellulaires (AMPc, GMPc, calcium, calmoduline, ou inositol-phosphates). Certains de ces médiateurs, libérés dans l'épithélium et la lamina propria, agissent par voie paracrine ou endocrine. D'autres substances régulatrices correspondent à des neuromédiateurs libérés dans les plexus intramuraux de la paroi intestinale. Les effets respectifs de ces médiateurs sur l'absorption sont détaillés dans le tableau.⁵

Dans l'estomac, l'acide et la pepsine libèrent la Cbl qui se lie à l'haptocorrine (Hc), protéine présente dans les sécrétions salivaires, gastrique et dans la bile où elle est liée à la Cbl excrétée par le foie. Dans le duodénum, à pH neutre, la dégradation de la Cbl-Hc par les protéases pancréatiques permet à la Cbl de se lier au facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules pariétales gastriques. Le complexe Cbl-FI migre dans l'intestin grêle, atteint l'iléon sans biotransformation et se fixe sur un récepteur spécifique qui ne reconnaît la Cbl que si elle est liée au FI. Ce récepteur est présent dans les 60 derniers cm de l'iléon. La Cbl entre dans l'entérocyte, liée au FI, puis est libérée dans les lysosomes ou elle se fixe immédiatement à la transcobalamine II. Cette protéine de transport, synthétisée dans l'entérocyte, permet à la Cbl de gagner le pôle basolatéral de la cellule et de sortir par exocytose. La Cbl-transcobalamine gagne la circulation entéro-hépatique pour être en partie excrétée dans la bile. La Cbl est stockée, pour moitié dans le foie (2 mg), et pour moitié dans le reste de l'organisme, ces réserves étant suffisantes pour compenser toute malabsorption de la vitamine B12 pendant 3 à 6 ans.⁵

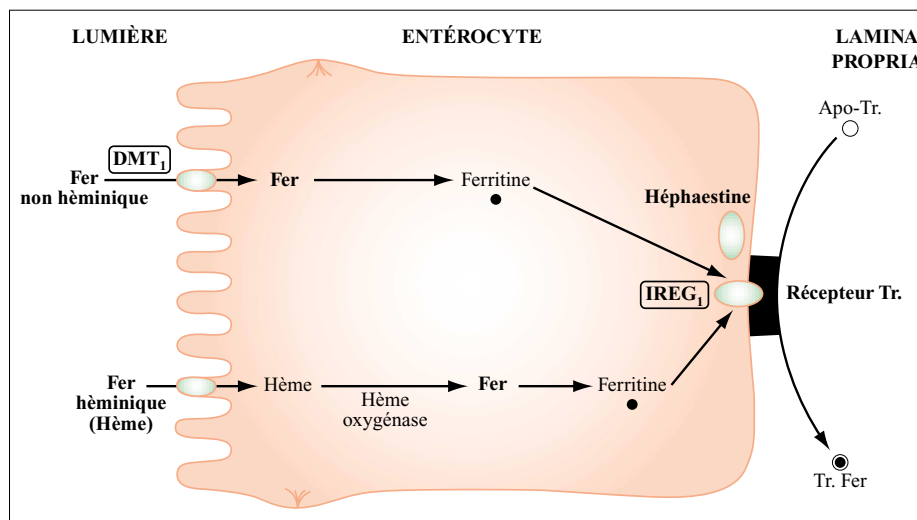
Folates

Les folates, dont les besoins quotidiens varient de 0,7 à 1,5 mg, existent dans l'alimentation sous forme d'un mélange de polyglutamates qui vont être hydrolysés dans le duodénum et le jéjunum proximal par une ptéroylglutamate hydrolase de la bordure en brosse. Les monoglutamates libérés sont absorbés par un processus saturable, consommateur d'énergie, à l'aide d'un transporteur spécifique de la membrane apicale.¹⁸ Les folates traversent l'entérocyte et passent dans la lamina propria sans biotransformation, puis sont drainés par le sang portal. À forte concentration intraluminaire, les folates pourraient être en partie absorbés par diffusion passive, transcellulaire et (ou) paracellulaire.⁵

Absorption des oligo-éléments

Calcium

L'alimentation apporte chaque jour 200 à 1 500 mg de calcium, auxquels s'ajoutent environ 400 mg de calcium endogène provenant des sécrétions digestives. Le calcium présent dans la



6 Absorption du fer. Tr : transferrine. DMT: divalent metal transporter.

lumière intestinale doit être ionisé (Ca^{++}) pour être absorbé. Le Ca^{++} traverse la membrane apicale de l'entérocyte par diffusion facilitée grâce à un transporteur spécifique, la CaBP (*calcium binding protein*), et en suivant son gradient de concentration. La CaBP sert aussi de protéine de transport intracellulaire pour conduire le Ca^{++} jusqu'à la membrane basolatérale. Le Ca^{++} sort de l'entérocyte par un mécanisme de transport actif dépendant d'une $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}\text{ATPase}$ localisée dans la membrane basolatérale. L'activité de cette « pompe à calcium » est régulée par la calmoduline et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{5, 19} Le Ca^{++} peut aussi être absorbé par voie paracellulaire (moins de 20 % du calcium absorbé), par diffusion passive, en suivant son gradient de concentration. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pourrait entraîner une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées par activation de la protéine kinase C.¹⁹

Fer

Le fer alimentaire représente 6 à 25 mg/1 000 kcal /j. Le fer de l'hème, d'origine animale (viande), est présent dans l'alimentation sous forme de complexes solubles (hémoglobine, myoglobine). Le fer non héminique, d'origine végétale, doit être solubilisé dans l'estomac pour pouvoir être absorbé.² Seule une partie du fer intraluminal pénètre dans l'entérocyte (3 mg/j) et une fraction encore plus faible est réellement absorbée, correspondant à la

compensation des pertes (1,2 à 1,6 mg/j). Le reste est stocké dans l'entérocyte et éliminé ultérieurement par desquamation. Le fer ferrique (Fe^{+++}), insoluble et non absorbable, subit une réduction enzymatique en fer ferreux (Fe^{++}) soluble et facilement absorbé, dans l'estomac sous l'effet de l'acidité gastrique et de certains agents (acide ascorbique, glutathion), et dans le duodénum proximal grâce à une ferrireductase de la bordure en brosse.⁵ Le fer non héminique est capté par DMT1 (*divalent metal transporter 1*), protéine de transport de la membrane apicale et absorbé selon un processus dépendant d' H^+ (fig. 6).²⁰ DMT1 n'est pas spécifique du fer et peut transporter différents métaux divalents tels que le manganèse, le cobalt, le zinc, le cadmium et le plomb. Le transport du fer par DMT1 est facilité par la mobilferrine, présente à la face intracellulaire de la membrane apicale, qui transporte Fe^{++} dans le cytoplasme pour former la ferritine. Dans l'entérocyte, le fer, sous forme de ferritine, peut être, soit stocké puis éliminé ultérieurement de l'organisme par la desquamation cellulaire, soit transporté jusqu'aux membranes basolatérales où se trouvent les récepteurs de la transferrine. Le fer traverse la membrane basolatérale à l'aide d'un transporteur qui n'est pas encore définitivement identifié.^{21, 22} Dans le sang portal, le fer se fixe sur l'apotransferrine pour former une molécule de transferrine saturée.

Le fer de l'hème est absorbé par un mécanisme différent, encore mal connu. Dans la lumière intestinale, l'hème est séparé de la globine par dégradation protéolytique et se fixe sur un récepteur spécifique pour traverser la membrane apicale sous forme de métalporphyrine intacte. Dans l'entérocyte, le fer est libéré de l'hème par l'hème-oxygénase puis est stocké ou transporté sous forme de fer-ritine.⁵

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la régulation de l'absorption du fer : 1. une charge alimentaire en fer, en provoquant une accumulation brutale de fer dans l'entérocyte, entraîne secondairement une limitation de l'absorption ; 2. l'absorption du fer est régulée par les besoins de l'érythropoïèse, sans doute par l'intermédiaire d'un facteur plasmatique libéré par la moelle osseuse ; 3. la quantité de fer dans l'organisme peut moduler son absorption en programmant l'expression de DMT1 dans les cellules des cryptes en fonction du taux de saturation de la transferrine circulante reconnu par les récepteurs de la transferrine des membranes basolatérales.²³ Cette programmation de DMT1 est dépendante de la protéine HFE. Dans l'hémochromatose, l'altération de cette protéine, par mutation du gène HFE, porté par le chromosome 6, entraîne une absence de régulation de DMT1, à l'origine d'une absorption excessive du fer.²⁴

Conclusion

La connaissance des mécanismes impliqués dans la digestion et l'absorption intestinale a bénéficié des progrès récents de la biologie moléculaire. Un grand nombre de récepteurs ou de protéines de transport ont pu être identifiés et clonés et ces résultats ont, dans un certain nombre de cas, confirmé des hypothèses parfois proposées depuis de nombreuses années pour expliquer les différentes étapes des processus de digestion et d'absorption, tant au niveau intraluminal que dans l'entérocyte. La revue analytique de ces différents mécanismes, telle qu'elle est exposée dans ce chapitre, est sans doute loin de la réalité physiologique mais elle permet cependant de comprendre la physiopathologie des différents types de malabsorption qui peuvent être rencontrés au cours des affections de l'intestin grêle. ■

SUMMARY

Physiology of intestinal absorption

Franck Brazier, Richard Delcenserie,
Jean-Louis Dupas

Hydrolysis of dietary constituents is necessary to allow nutrients absorption by the small intestinal enterocytes. The digestion process takes place in the intestinal lumen, in the brush border membrane, in the enterocyte, and is mediated by a large number of hydrolases secreted in the gastrointestinal tract or produced by the epithelial cells and localized in the brush border. Nutrients are essentially absorbed via a transcellular route across enterocyte cell membranes to enter bloodstream or lymphatic circulation. Transport of nutrients across apical or basolateral membranes occur by active or facilitated mechanisms involving specific transporters. Water, electrolytes and small molecules can be partly absorbed via paracellular pathway. Tight junction permeability is regulated by osmolarity of intercellular space, definite nutrient concentrations in lumen, and activity of brush border membrane transporters.

Rev Prat 2001 ; 51 : 945-52

RÉFÉRENCES

- Potet F, Barge J, Flejou JF, Zeitoun P. Histopathologie du tube digestif. Paris : Masson, 1988 : 90-6.
- Bernier JJ, Adrian J, Vidon N. Les aliments dans le tube digestif. Paris : Doin, 1988.
- Madara JL, Trier JS. The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Johnson LR (ed.). Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd ed. New York : Raven Press, 1994 : 1577-622.
- Madara JL. Regulation of the movements of solutes across tight junctions. *Annu Rev Physiol* 1998 ; 60 : 143-59.
- Dupas JL, Brazier F. Absorption intestinale et ses méthodes d'exploration. In : Colombel JF, Dupas JL (eds). Pathologie du grêle. Progrès en hépato-gastroentérologie 2. Paris : Doin, 1997 : 1-26.
- Trier JS. Structure and function of intestinal M cells. *Gastroenterol Clin North Am* 1991 ; 20 : 531-47.
- Madara JL, Pappenheimer JR. Luminal glucose alters absorptive cell tight junction structure and resistance by inducing cytoskeletal contraction. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 1514.
- Turner JR. Show me the pathway! Regulation of paracellular permeability by Na⁺-glucose cotransport. *Adv Drug Deliv Rev* 2000 ; 41 : 265-81.
- Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T. Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expression are co-ordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr* 1999 ; 129 : 953-6.
- Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 1230-6.
- Shirazi-Beechey SP. Intestinal sodium-dependent D-glucose cotransporter: dietary regulation. *Proc Nutr Soc* 1996 ; 55 : 167-78.
- Shiraga T, Miyamoto KI, Tanaka H et al. Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H⁺/peptide transporter PepT1. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 354-62.
- Yang Y, Dantzig AH, Pidgeon C. Intestinal peptide transport systems and oral drug availability. *Pharmacol Res* 1999 ; 16 : 1331-43.
- Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 1998 ; 128 : 1249-52.
- Hines OJ, Whang EE, Bilchick AJ et al. Role of Na⁺-glucose cotransport in jejunal meal-induced absorption. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 1-6.
- Stahl A, Hirsch DJ, Gimeno RE et al. Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Mol Cell* 1999 ; 4 : 299-308.
- Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE et al. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SCL10A2). *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1880-7.
- Nguyen TT, Dyer DL, Dunning DL, Rubin SA, Grant KE, Said HM. Human intestinal folate transport: cloning, expression, and distribution of complementary RNA. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 783-91.
- Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. *J Nutr* 1995 ; 125 : S1971-S1979.
- Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997 ; 388 : 482-8.
- McKie AT, Marciani P, Rolfs A et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 299-309.
- Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport : is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 195-9.
- Trinder D, Oates PS, Thomas C, Sadleir J, Morgan EH. Localisation of divalent metal transporter 1 (DMT1) to the microvillus membrane of rat duodenal enterocytes in iron deficiency, but to hepatocytes in iron overload. *Gut* 2000 ; 46 : 270-6.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 399-408.

Les figures 1, 2, 4 et 5 ont été reproduites avec l'autorisation des éditions Doin.